

**VI CONGRESO CENTROAMERICANO
II NACIONAL DE MICROBIOLOGIA**



MEMORIAS

GUATEMALA C.A.

5-9 DICIEMBRE 1983

INDICE GENERAL

SECCION A.	CONFERENCIAS MAGISTRALES	A-1
SECCION B.	MESAS REDONDAS	B-1
SECCION C.	TRABAJOS LIBRES	
	Bacteriología	C-1
	Inmunología	C-15
	Microbiología Aplicada	C-24
	Micología	C-33
	Parasitología y Entomología	C-49
	Virología	C-57

INDICE DE AUTORES

VI CONGRESO CENTROAMERICANO Y II NACIONAL DE MICROBIOLOGIA

COMITE ORGANIZADOR

Presidente Gustavo A. Gini
Vice-Presidente Leonel Gonzalez Camargo
Secretario Olga Isabel Valdez
Pro-Secretario Vivian Matta
Tesorero Federico Richter
Pro-Tesorero Alba Marina Valdez de Garcia

Comisión Científica Armando Cáceres (coordinador)

José R. Cruz	Roberto Maselli
Mario R. Molina	Carlos del Aguila
Alejandro Samayoa	

Sub-Comisión Científica

Erick R. Prera	Ana Margarita Paz de Ramirez
Yvonne Sommerkamp	Jorge Castillo
Rafael Elgueta	Benjamín Wizel

Comisión Social Miguel F. Torres

Comisión de Divulgación Gerardo Arroyo

Comisión Estudiantil Gustavo Rendón

DIAGNOSTICO DE INFECCIONES POR MIEMBROS
DE LA FAMILIA HERPESVIRIDAE

J. R. Cruz

División de Nutrición y Salud,

Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP)

Guatemala

Cinco miembros de la familia *Herpesviridae* (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, Herpes simplex virus 1 y 2 y virus de varicela-zoster) tienen la capacidad de infectar al humano, permaneciendo en él en forma crónica o latente (1, 2). Las infecciones latentes pueden reactivarse, dando lugar a diversos cuadros clínicos que pueden o no ser similares a los observados durante las infecciones primarias (3-6). Las primeras experiencias de un individuo con los herpesvirus pueden también resultar en una gran variedad de signos y síntomas clínicos, dependiendo de múltiples factores tales como edad, estado inmunológico y patología concomitante (7, 8).

En algunos casos, como varicela, por ejemplo, el diagnóstico de las infecciones es relativamente sencillo y el apoyo que se requiere del laboratorio es mínimo; en algunas otras oportunidades, sin embargo, sólo los hallazgos de laboratorio permiten el diagnóstico apropiado de infecciones por miembros de la familia *Herpesviridae*.

1. Virus de Epstein Barr (EB):

La mayoría de infecciones primarias que se suceden en etapas tempranas de vida (<2 años) difieren de las que se observan en individuos mayores en tres aspectos principales: en los niños las infecciones a) son asintomáticas; b) no inducen la producción de anticuerpos heterófilos, y c) los anticuerpos contra el complejo de antígenos tempranos (AT) están dirigidos contra el componente restringido (R) más que contra el difuso (D) (9).

Esto facilita el diagnóstico de mononucleosis infecciosa debido a virus de EB, enfermedad que sucede con mayor frecuencia en adultos jóvenes (10). La mononucleosis infecciosa puede variar en severidad pero muy raras veces es fatal. En individuos previamente sanos se caracteriza por fiebre, dolor de garganta y linfadenopatía generalizada. Hematológicamente, existe una lin

focitosis con numerosos linfocitos atípicos. Serológicamente, la enfermedad induce la producción de anticuerpos heterófilos que, por no estar presentes en síndromes de mononucleosis producida por otros agentes, son diagnósticos de la enfermedad. Por esta razón, las pruebas serológicas no se utilizan en forma rutinaria para el diagnóstico de mononucleosis infecciosa clásica; sin embargo, sí pueden ser de utilidad en casos con ausencia de anticuerpos heterófilos o con manifestaciones poco comunes (11).

Aunque existe una gran variedad de antígenos y métodos para el serodiagnóstico de EB, el más utilizado en el laboratorio es el método de inmunofluorescencia para determinación de anticuerpos contra el antígeno de la capsida viral (VCA), los componentes R y D de los AT inducidos por el virus y el antígeno nuclear asociado a EB (EBNA) (12). Los anticuerpos IgM dirigidos contra VCA se manifiestan únicamente durante la etapa aguda de la infección, mientras que los del tipo IgG persisten en niveles moderados, al igual que los anti-EBNA. El uso de la serología específica para EBV en el diagnóstico y pronóstico de linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngea no será discutido en el presente trabajo.

2. Virus de varicela-zoster:

La varicela, que en individuos normales resulta en enfermedad benigna después de exposición primaria al virus de VZ, y el zoster, que se manifiesta únicamente en personas que se han recuperado de varicela, son generalmente diagnosticadas en base a sus características clínicas y raramente requieren de confirmación por métodos de laboratorio. En algunas oportunidades, tales como cuando las manifestaciones clínicas son atípicas o cuando se trata de individuos con riesgo elevado de sufrir varicela severa (inmunodeprimidos, inmunodeficientes) el diagnóstico de infección por virus de VZ o del estado inmune de los individuos es de gran importancia para decidir sobre el manejo (aislamiento, terapia) de casos de varicela o zoster y/o sus contactos.

Tradicionalmente, el diagnóstico de laboratorio de varicela se ha hecho por el aislamiento del virus de fluido vesicular (13), procedimiento que es complicado no solo debido a la necesidad de cultivos celulares, que no están al alcance de la mayoría de los laboratorios clínicos, sino también por la labilidad del virus y el largo tiempo requerido para el apareamiento del efecto citopático (LCP) clásico. Aún bajo condiciones ópti

mas de manejo de muestras, se aísla el virus de especímenes clínicos en solo aproximadamente el 85% de los casos (14). Por estas razones, se ha tratado de desarrollar técnicas que puedan detectar huellas o antígenos virales en material clínico. Para identificar inclusiones celulares se ha utilizado la citología que resulta inespecífica y poco sensible. La inmunoelectroforesis (CIE) permite reconocer la presencia de antígenos en fluido vesicular en un período de 2 horas (14). Inmunofluorescencia de células obtenidas de la base de la lesión vesicular también se ha utilizado (15) aunque no se conoce su valor diagnóstico en comparación con métodos serológicos o de aislamiento de virus.

El diagnóstico serológico de infecciones por el virus de VZ puede hacerse al analizar sueros agudo y convalescente, por diferentes técnicas, tales como fijación de complemento (FC'), neutralización (NT), neutralización aumentada por complemento (CENT), hemaglutinación por adherencia inmune (IAHA), anticuerpos fluorescentes contra antígeno de membrana (FAMA), radioinmuno ensayo (RIA) y el ensayo inmunoenzimático (ELISA) (16-22). Los parámetros de inmunidad celular contra virus de VZ pueden analizarse por transformación de linfocitos *in vitro* y por pruebas cutáneas (23,24).

3. Herpes simplex (HS):

La necesidad de un diagnóstico apropiado de infecciones por virus Herpes simplex se ha hecho más manifiesta en los últimos años por el papel que los virus juegan en infecciones venéreas y perinatales, y por el apareamiento de drogas que tienen potencial en el tratamiento de infecciones herpéticas (25-27). Con respecto a esto último, y por interés epidemiológico quizá sea apropiado identificar si el virus responsable de la infección es HS tipo 1 o tipo 2.

Generalmente, como en el caso de VZ, lo más utilizado para el diagnóstico de infecciones por HS es el aislamiento del virus en cultivos celulares, especialmente de fibroblastos humanos en los que ambos tipos de HS producen ECP característicos en períodos relativamente cortos (28). Sin embargo, existen varios métodos para la identificación directa de virus HS en material clínico. Entre ellos se encuentran la citología (29) que está dis-

ponible en la mayoría de los laboratorios, y es barata y fácil de interpretar. Además, la recolección y el transporte de las muestras no requieren los cuidados especiales como para el aislamiento viral. Desafortunadamente, la sensibilidad de los métodos citológicos, que depende de la obtención de un número suficiente de células infectadas, es sumamente baja (29).. La identificación de antígenos de HS en material clínico puede hacerse utilizando IFA, RIA o ELISA (30-32).

Los métodos serológicos para el diagnóstico de infecciones por HS tienen valor limitado, debido a la alta tasa de infecciones crónicas y latentes (33). Es por ello estrictamente necesario obtener muestras de suero agudo y convalesciente para ser analizados por cualquiera de las técnicas serológicas disponibles, entre las que se encuentran FC', hemaglutinación indirecta (IHA), NT, IFA, RIA y ELISA (34-49). Este enfoque, sin embargo, resulta impráctico cuando se trata de casos de encefalitis, infección genital durante las últimas semanas de embarazo o enfermedad neonatal. Por otro lado, únicamente el 5% de pacientes con herpes genital recurrente muestran aumento significativo en sus títulos de anticuerpos FC' o NT (40).

Todas estas circunstancias hacen que el diagnóstico de enfermedades debidas a infecciones por virus HS se hagan en base a aspectos clínicos y la demostración de virus o sus antígenos en material clínico.

4. Citomegalovirus (CMV):

La gran diversidad de cuadros clínicos inducidos por CMV y su alta tasa de infección hacen imprescindible su diagnóstico apropiado, especialmente en recién nacidos y sujetos con deficiencias inmunes (41).

La gran mayoría de infecciones por CMV en la población general son asintomáticas (42); sin embargo, una infección primaria o una reactivación de virus latente en la embarazada puede dar lugar a infección congénita sintomática (43,44) o asintomática (45) al momento de nacer. Este tipo de infección (prenatal) es poco común; se reconoce que la adquisición del virus al momento de nacer o poco tiempo después sucede con mayor frecuencia, produciendo en algunos casos sintomatología severa (46).

La única forma de diferenciar si un niño sufrió infección intrauterina por CMV es aislando el virus de material clínico, especialmente orina, obtenidos durante las primeras horas de vida; la infección natal resulta en excreción viral 4-8 semanas después del parto. Los pacientes con infección congénita regularmente desarrollan anticuerpos específicos contra CMV sólo si sufren de enfermedad severa; los asintomáticos, generalmente, pueden tener valores elevados de IgM en cordón umbilical, en ausencia de anticuerpos específicos contra CMV (47).

El diagnóstico de infección postnatal también debe hacerse demostrando el virus o sus antígenos y huellas en material clínico. Los CMV se replican lentamente en fibroblastos humanos, en los que causa ECP característicos (48). Se han desarrollado técnicas para demostrar con mayor rapidez daño celular en tejidos inoculados con material clínico, tales como la de inmunoperoxidasa y toma de rojo neutral por células infectadas (49,50). El hallazgo de células infectadas por técnicas citológicas, aunque fácil y barato, es de poca confiabilidad, ya que es inespecífico y poco sensible (51). Además, la excreción de células citomegálicas en orina se hace en forma intermitente, lo que dificulta la interpretación de resultados negativos (52).

Serológicamente, un aumento en el título de anticuerpos puede ser indicativo de infección activa. Sin embargo, se ha demostrado que los títulos de anticuerpos fluctúan en el tiempo en individuos normales (53). Se ha tratado de identificar anticuerpos contra ciertos antígenos virales que tengan valor diagnóstico. Así, se ha estudiado la respuesta AT, sin resultados concluyentes (54,55).

Existen varios métodos para determinar anticuerpos contra CMV; ya que su valor diagnóstico es limitado su utilidad estriba más que todo en determinar experiencias de las personas con el virus, especialmente tomando en cuenta que mujeres seropositivas han dado a luz a niños con infección congénita (44). Entre los métodos serológicos se encuentran NT, FC', CIE, IHA, IAHA, ELISA, IFA utilizando AT inmediatos, AT o núcleos celulares (48,56,57). Se ha propuesto que los más sensibles son, en orden decreciente, ELISA, IHA, FC CIE (58).

BIBLIOGRAFIA CITADA

1. Pagano, J.S., 1975. J. Infect. Dis., 132:209
2. Lehner, T., J.M.A. Wilton, E.J. Shillitoe 1975. Lancet 2:60.
3. Klein, R.J. 1976. Arch. Virol., 51:1.
4. Wellner, T.H. 1971. N. Engl. J. Med., 285:203, 267.
5. Wellner, T.H. 1976. In: Viral infections of humans. Ed. A. Evans. p 457.
6. Nahmias, A.J., W.E. Josey. 1976. In: Viral infections of humans. Ed. A. Evans. p 234
7. Weller, T.H., J.B. Hanshaw. 1962. N. Engl. J. Med., 266: 1233.
8. Evans, A.S. 1971. J. Infect. Dis., 124:330.
9. Biggar, R.J., G. Henle, J. Böcker, E.T. Lennette, G. Fleischer, W. Henle. 1978. Int. J. Cancer, 22:244.
10. Rapp, C.E., J.F. Hewetson. 1978. Am. J. Dis. Child., 132: 78.
11. Henle, W., G. Henle, C.A. Horwitz. 1974. Hum. Pathol., 5:551.
12. Henle, G., W. Henle. 1981. In: The Human Herpesvirus. Eds. A.J. Nahmias, W.R. Dowle, R.F. Schinazi. p 374.
13. Weller, T.H. 1969. In: Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections. Eds. E.H. Lennette, N.J. Schmidt. p 733.
14. Frey, H.M., S.P. Steinberg, A.A. Gershon. 1981. In: The human Herpesviruses. Eds. A.J. Nahmias, W.R. Dowle, R F. Schenazi. p 351.

15. Schmidt, N.J., E.H. Lennette, J.D. Woodie, H.H. Ho. 1965
J. Lab. Clin. Med., 66:403.
16. Weller, T.H., H.M. Witton. 1958. Am. J. Exp. Med.,
108:869.
17. Caunt, A.E., D.G. Shaw. 1969. J. Hyg., 67:343.
18. Schmidt, N.J., E.H. Lennette. 1975. Infect. Immun., 12:606.
19. Gershon, A.A., Z.G. Kalter, S. Steinberg. 1976. Proc. Soc.
Exp. Biol. Med., 151:762.
20. Williams, V., A.A. Gershon, P.A. Brunell. 1974. J. Infect.
Dis., 130:669.
21. Forghani, B., N.J., Schmidt, E.H. Lennette. 1976. J. Clin.
Microbiol., 4:470.
22. Forghani, B., N.J. Schmidt, J. Dennis. 1978. J. Clin.
Microbiol., 8:545.
23. Patel, P.A., S. Yoonessi, J. O'Malley, A. Freeman, A. Ger-
shon, P L. Ogra. 1979. J. Pediat., 94:223.
24. Baba, K1, H. Yabuuchi, H. Okuni, M. Takahashi. 1978.
J. Pediatrics, 61:550.
25. Nahmias, A., A. Visitine. 1976. In: Infectious Disease of
the Fetus and Newborn Infants. Eds. J. Remington, J. Klein.
p 156.
26. Rawls, W.E., H.L. Gardner, R.W. Flanders et al. 1971.
Am. J. Obstet. Gynecol., 110:682.
27. Wade, J.C., B. Newton, C. McLaren et al. 1982. Ann. Intern.
Mws., 96:265.
28. McSwiggan, D.A., S. Darougar, A.F. Rahman, and J.A. Gibson.
1975. J. Clin. Pathol., 28:410.
29. Nahmias, A.J., Z.M. Naib., W.E. Josey, A.C. Clapper. 1967.
Obstet. Gynecol., 29:1967.

30. Rubin, S.J., R.D. Wende, W.E. Rawls. 1973. Appl. Microbiol., 26:373.
31. Forghani, B., N.J. Schmidt, E.H. Lennette. 1974. Appl. Microbiol., 28:661.
32. Benjamin, D.R., C.G. Ray. 1975. Am. J. Clin. Pathol., 64:472.
33. Terzin, A.L., M.G. Mazic. 1976. J. Hyg., 77:155.
34. Gadjusek, D.C., M.L. Robbins, F.C. Robbins. 1952. JAMA, 149:235.
35. Back, A.F., N.J. Schmidt. 1974. Infect. Immun., 10:102.
36. Pauls, F.P., W.R. Dowle. 1967. J. Immunol., 98:941.
37. Scott, L.V., F.G. Felton, J.A. Barney. 1957. J. Immunol. 78:211.
38. Forghani, B., N.J. Schmidt, E.H. Lennette. 1975. J. Clin. Microbiol., 2:410.
39. Gilman, S.C., J.J. Doherty. 1977. J. Infect. Dis., 136:286.
40. Reeves, W.C., L. Corey., H. G. Adams, et al. 1981. N. Engl. J. Med., 305:315.
41. Weller, T.H. 1981. In: The Human Herpesviruses. Eds. A.J. Nahmias, W.R. Dowle, R.F. Schinazi. p 20.
42. Leinikki, P., M.L. Granström, P. Santavouri, O. Pettay. 1978. Scand. J. Infect. Dis., 10:165.
43. Monif, R.G., E.A. Egan, B. Held, D.V. Eitzman. 1972. J. Pediat., 80:17.
44. Stagno, S., D.W. Reynolds, A. Tsiantos et al. 1975. J. Infect. Dis., 132:568.
45. Stagno, S., D.W. Reynolds, E.-S. Hwang, et al. 1977. N. Engl. J. Med., 296:1254.

46. Gehrz, R.C., K.M. Linner, W.R. Christianson et al. 1982. Clin.-Exp. Immunol., 47:27.
47. Melaish, M., J.B. Hanshaw. 1973. Am. J. Dis. Child., 126:190.
48. Reynolds, D.W., S. Stagno, C.A. Alford. 1979. In: Diagnostic procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections. Eds. E.H. Lennette, N.J. Schmidt. p 399.
49. Gerna, G., C.M. McCloud, R.W. Chamber. 1976. J. Clin. Microbiol., 3:364.
50. Schmidt, N.J., J. Dennis, E.H. Lennette. 1976. J. Clin. Microbiol., 4:61
51. Morse, A.R., D.V. Coleman. 1974. J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 81:393.
52. Weller, T.H., J.B. Hanshaw. 1962. N. Engl. J. Med., 266:1233.
53. Waner, J.L., T.H. Weller, S.V. Kevy. 1973. J. Infect. Dis., 127:538.
54. Chiba, S., M. Kanada, H. Hanazono et al. 1979. Lancet, 1:496.
55. Griffiths, P.D., K.J. Bule, R.B. Heat. 1980. Arch. Virol. 64:303.
56. Plumer, G., M. Benyesh-Melnick. 1964. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 117:145.
57. Benyesh-Melnick, M., V. Vonka, T. Probstmeyer, I. Wimberly. 1966. J. Immunol., 96:261.
58. Fortunato, J., B. Goldschmidt, J. Menonna et al. 1977. J. Infect. Dis., 135:432.
59. Horodniccanu, F., S. Michelson. 1980. Arch. Virol., 64:287.